

Den foreliggende oppfinnelse vedrører nye fettsyre-analoger som kan anvendes for behandling og/eller for å hindre obesitet, fettlever og hypertensjon. Videre vedrører oppfinnelsen et ernæringsmateriale omfattende slike fett-  
 5 syre-analoger, og framgangsmåter for å redusere total vekt, eller mengden av adipost vev i et dyr. Oppfinnelsen vedrører også en framgangsmåte for å forbedre kvaliteten av produkter så som kjøtt, melk og egg.

10 Bakgrunn og teknikkens stilling

Hyperlipidemia og obesitet rammer en økende andel av populasjonen i vestlige samfunn, og er forbundet med utvikling av alvorlige situasjoner så som aterosklerose, hypertensjon, fettlever og insulinresistans. Disse betin-  
 15 gelser kan til slutt føre til de kliniske manifestasjoner av koronar hjerteforstyrrelse (CD) og ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM).

Behandling med modifiserte fettsyrer representerer en ny måte å behandle disse sykdommer.

20 EP-345.038 beskriver anvendelse av ikke- $\beta$ -oksiderbare fettsyre-analoger for behandling av hyperlipidemiske betingelser, og for å redusere konsentrasjonen av kolesterol og triglyserider i blod av pattedyr.

PCT/NO95/00195 beskriver alkyl-S-CH<sub>2</sub>-COOR og alkyl-Se-  
 25 CH<sub>2</sub>COOR for inhibering av oksidativ modifisering av LDL.

Det har nå blitt funnet at analogene beskrevet i publikasjonene innen teknikkens stilling angitt ovenfor, dvs.

ikke- $\beta$ -oksiderbare fettsyrer substituert med svovel eller selen i 3-posisjonen, har bredere applikasjonsområder.

Videre har vi nå syntetisert og karakterisert nye fettsyre-analoger som oppviser en effekt på obesitet, hypertensjon og fettlever.

I fôringsforsøk med fettsyre-analogene ifølge foreliggende oppfinnelse viser resultatene nå at disse forbindelser senker massen av adipost vev og kroppsvekt, og er derfor potensielle medikamenter for behandling av obesitet og overvekt.

Videre har vi vist at fettsyre-analogene er potente anti-diabetiske forbindelser, med en uttalt effekt på nivåene av glukose og insulin.

Videre har forbindelsene vist seg å ha en gunstig effekt på restenose, og oppviser gode anti-oksidative egenskaper.

### Obesitet

Obesitet er en kronisk lidelse som ofte forekommer i moderne samfunn, og er assosiert ikke bare med et sosialt stigma, men også med nedsatt livsløp og et antall medisinske problemer, inkludert uheldig psykologisk utvikling, reproduksjonsforstyrrelser så som polycystiske ovarieforstyrrelser, dermatologiske forstyrrelser, så som infeksjoner, åreknuter, acanthosis nigricans, og eksem, mosjonsintoleranse, diabetes mellitus, insulinresistens, hypertensjon, hyperkolesterolemia, kolelittiasis, osteoarthritis, ortopedisk skade, tromboembolisk forstyrrelse, kreft og koronar hjerteforstyrrelse.

Eksisterende terapier for obesitet inkluderer standarddietter og mosjon, dietter med svært lavt kaloriinnhold, adferdsterapi, farmakoterapi involverende appetittnedsettende midler, termogeniske medikamenter, inhibitorer av næringsabsopsjon, mekaniske anordninger så som kjevestreng, livviddesnorer og ballonger, og kirurgi.

Kalorirestriksjon som en behandling for obesitet forårsaker katabolisme av kroppens proteinlagre og produserer negativ nitrogenbalanse.

5 Når en vurderer den høye forekomst av obesitet i vårt samfunn, samt de alvorlige konsekvenser assosiert dermed som beskrevet ovenfor, vil ethvert terapeutisk medikament som potensielt kan anvendes for å redusere vekt for obese personer ha en betydelig nyttig effekt på deres helse. Der er derfor et behov innen fagfeltet for et medikament som  
10 vil redusere total kroppsvekt i obese individer ned mot deres ideelle kroppsvekt uten signifikante skadelige bi-effekter, og som også vil hjelpe det obese individ til å opprettholde det reduserte vektnivå.

Det er derfor et formål med foreliggende oppfinnelse å  
15 tilveiebringe et behandlingsregime som er anvendelig for å returnere kroppsvekten for obese individer mot en normal, ideell kroppsvekt.

Det er et annet formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe en terapi for obesitet som resulterer i opp-  
20 rettholdelse av den reduserte kroppsvekt for en forlenget tidsperiode. Videre er det et formål med foreliggende oppfinnelse å redusere eller inhibere den vektøkning som normalt induseres av fettrike dietter.

Et ytterligere formål med foreliggende oppfinnelse er  
25 å hindre obesitet og, straks behandlingen har startet, å stoppe produksjon eller å hindre utvikling av lidelsen som er en konsekvens av, eller sekundært til, obesitet, så som hypertensjon og fettlever. Disse og andre formål vil være innlysende for fagkyndige.

30 Den obesitet som heri beskrives kan være forårsaket av enhver årsak, enten genetisk eller miljømessig. Eksempler på forstyrrelser som kan resultere i obesitet eller som kan være årsaken til obesitet, inkluderer overspisning og bulimi, polycystisk ovarieforstyrrelse, kraniofaryngiom, Prader-Willi-syndromet, Fröhlichs syndrom, type II-dia-  
35 betes, individer med GH-mangel, normal variant kort statur,

Turners syndrom, og andre patologiske betingelser som viser redusert metabolsk aktivitet.

### Hypertensjon

5           Økt blodtrykk er en vanlig sykdom i de utviklede land i verden, hvor, i generelle termer, populasjonen spiser for mye og ikke driver tilstrekkelig mosjon. Hypertensjon kan ha en rekke lite komfortable og skadelige bieffekter, og sees på som en hovedrisikofaktor i forhold til koronar  
10 hjerteforstyrrelse. Hypertensjon kan være assosiert med spesifikke årsaker så som nyreforstyrrelse eller tumorer i binyre, men er i de fleste tilfeller ikke. Obesitet regnes som en risikofaktor i forhold til hypertensjon og en førstelinjestrategi i forhold til obese hypertensive  
15 pasienter er å foreslå vektreduksjon. Det er dermed rimelig å forvente at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. TTA og TSA, som har vist en effekt på obesitet, vil redusere hypertensjon.

20           Spesifikke sykdommer som skyldes hypertensjon inkluderer hjertefeil, myokardisk infarkt, brudd eller trombe i blodkar i hjerne, og skading av nyre.

Det er derfor et formål ved foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe et behandlingsregime som er nyttig i å senke blodtrykket.

25

### Fettlever

Mekanismen for å etablere fett-hepatose er ikke fullstendig klar, men det synes som å være en kombinasjon av flere faktorer, så som en lavtvirkende effekt av etanoloksidering på utnyttelse av triacylglyseroler i lever, for  
30 høy mobilisering av triacylglyseroler fra adipost vev til lever, forårsaket delvis av virkningen av etanol i frigjøring av hormoner, og manglende syntese av tilstrekkelig lipoprotein for transport av triacylglyseroler på grunn av  
35 endring i tilgjengelighet av aminosyrer.

Fett-cirrhose kjennetegnes ved at leverceller infiltreres med fett (triacylglyseroler). Infiltreringen skyldes vanligvis alkoholinntak.

5 Forklaringen for den etanol-induserte økning i hepatisk avleiring av fett er fremdeles ikke godt forstått. Imidlertid antar de fleste forskere at etanol inhiberer hepatisk fettsyreoksidasjon, som sekundært forårsaker at fettsyrer lagres som triacylglyseroler.

10 Fettlever som en ledsager til inntak av dietter med høyt fettinnhold, alkoholer og klorinerte hydrokarboner er et kjent fenomen. Kronisk inntak av etanol resulterer bl.a. i leverskade og akkumulering av triglyserider, og til slutt cirrhose.

15 Det er dermed et formål med foreliggende oppfinnelse å tilveiebringe et behandlingsregime som senker konsentrasjonen av triglyserider i lever. Det antas at et slikt regime vil tilveiebringe en inhiberende effekt på utviklingen av sykdommen fettlever, og er således også eget som en framgangsmåte for behandling av den manifesterte  
20 forstyrrelse.

Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse både aktiverer  $\beta$ -oksidasjon, og reduserer også konsentrasjonen av triglyserider i lever.

## 25 Virkningsmekanismer

Mindre modifiseringer av naturlige fettsyrer, der selen, selen eller oksygen erstatter én eller flere karboner i fettsyre-strukturen. Forbindelsene som defineres av formel I har egenskaper som gir dem unike kombinasjoner av  
30 biologiske effekter.

Tetradecyltioeddiksyre (TTA) er mest studert, og vi har vist et antall nyttige effekter i forskjellige forsøksdyr.

35 Forsøkene har vist at TTA har egenskaper som er svært lik naturlige fettsyre, men der hovedforskjellene er at TTA ikke oksideres av det mitokondrielle  $\beta$ -oksideringssystem.

Imidlertid har forekomst av forbindelser av foreliggende oppfinnelse vist å øke  $\beta$ -oksidasjonen av andre (ikke-substituerte) fettsyrer.

Administrasjon av TTA til rotter i 12 uker nær doblet  
 5 inneholdet av monomettete fettsyrer (i hovedsak oleisk syre) i lever og plasma, mens polyumettete fettsyrer (hovedsakelig linoleisk syre og DHA) ble redusert. Forbindelsen ifølge foreliggende oppfinnelse modifierer således sammensetningen av lipider i forskjellige vev. Det er også  
 10 kjent at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse modifierer fettinnholdet, og det antas at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse også vil modifisere fettfordelingen.

Ved fôring med moderate doser TTA til dyr, så som  
 15 rotter, mus, kaniner og hunder, ble kolesterol og triacylglyserolnivåene i plasma redusert i løpet av dager. Vi har også vist den samme effekt for TSA, og forbindelser av foreliggende oppfinnelse med svovel substituert i posisjoner  
 5 og 7 har blitt vist å øke  $\beta$ -oksidasjonen, og det antas  
 20 således at også disse fettsyre-analoger vil senke plasma-nivået av triglyserider og kolesterol. TTA og TSA er langt mer potente i denne sammenheng enn polyumettete fettsyrer så som EPA.

Som nevnt ovenfor er en viktig virkningsmekanisme for  
 25 3-tia-fettsyrer en signifikant økning i mitokondriell fettsyreoksidasjon, noe som reduserer tilgjengeligheten av fettsyrer for esterifisering. Syntese av triacylglyserol og kolesterol reduseres, og sekresjon av VLDL fra lever reduseres (10). Dette har den effekt at det reduserer produksjon av LDL. Alle disse effekter synes i det minste delvis  
 30 å være mediert av peroksisom-proliferatoraktiverte reseptorer (PPAR), unike transkripsjonsfaktorer involvert i reguleringen av lipid metabolisme. Vi har vist at TTA er en potent ligand for PPAR $\alpha$ , en transkripsjonsfaktor som regulerer katabolisme av fettsyrer og eikosanoider, og en  
 35

mindre potent ligand for PPAR $\gamma$ , som er involvert i reguleringen av adipocyttdifferensiering.

Obesitet er et fellestrekk for ikke-insulinavhengig diabetes mellitus (NIDDM) og en risikofaktor for dens utvikling. NIDDM er ofte koblet til hypertensjon, dyslipidemia, forhøyete nivåer av frie fettsyrer i plasma og en øket risiko for kardiovaskulære forstyrrelser. NIDDM-pasienter er kjennetegnet ved resistens til insulinvirkning på glykoseopptak i perifere vev og en feilregulert insulinsekresjon.

Vi har vist at TTA reduserer hyperinsulinemia og fører til en betydelig forbedret insulinvirkning på utnyttelse av glukose. TTA hindret også diett-indusert insulinresistens. I motsetning til tidligere kjente anti-diabetiske glitazoner førte TTA ikke til økning i kroppsvekt.

Disse effekter kan i det minste delvis forklares ved økende innfluks av fettsyrer, og økt fettsyre-oksidasjon i leveren. Dataene antyder således en funksjon for TTA i både lipid- og glykosehomeostase *in vivo*.

Som klart vist i den eksperimentelle del inhiberer forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse en økning i kroppsvekt i adipos vevsmasse i dyr som er gitt enten en diett med høyt fettinnhold eller høyt sakkaroseinnhold. Dette gjør at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er svært egnet som farmasøytiske og/eller ernæringsmessige midler for behandling av obesitet, dvs. at forbindelsene kan anvendes som et slankemiddel for å gi en reduksjon i kroppsvekt eller adipost vev.

Videre kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse anvendes som anti-diabetiske medikamenter ved å redusere konsentrasjonen av glukose i blodet. Vi har også vist at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse reduserer plasmakonsentrasjonen av insulin i hyperinsulinemiske dyr. For dyr som oppviser en redusert sensitivitet til insulin, har forbindelsene ifølge foreliggende opp-

finnelse blitt vist å forsterke effekten av endogent insulin.

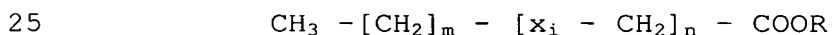
Termen "metabolsk syndrom" anvendes for å beskrive et multi-metabolsk syndrom som *inter alia* er kjennetegnet av  
 5 hyperinsulinemia, insulinresistens, obesitet, glukose-intoleranse, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia eller hypertensjon.

Som angitt ovenfor har forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse blitt vist å tilveiebringe en positiv  
 10 effekt på alle sykdommene angitt ovenfor, dvs. ved å regulere både glukose- og lipid-hemeostase, og det er således antatt at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse vil være nyttige midler for reguleringen av den ovenfor definer-  
 15 X).

#### Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse beskriver at modifiserte fettsyre-analoger i ikke-cytotoksiske konsentrasjoner kan  
 20 anvendes for behandling og/eller hindring av obesitet, hypertensjon og fettlever.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av fettsyre-analoger av den generelle formel (I):



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og  
 30
- hvor  $\text{X}_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $\text{X}_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ ,



eller et salt, prodrug eller kompleks derav, for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av obesitet.

Spesielt vedrører oppfinnelsen anvendelse av en forbindelse av den generelle formel (I) hvor  $m \geq 13$ . Dette er en forbindelse som inneholder minst 14 karboner på  $\omega$ -siden av X-gruppen.

En spesielt foretrukket utførelse av oppfinnelsen vedrører anvendelse av en forbindelse av formel I hvor  $X_{i=3}$  er valgt fra gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub> og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er CH<sub>2</sub>.

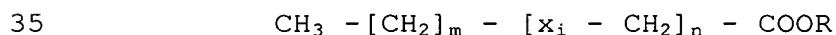
Tetradecyltioeddiksyre (TTA) og tetradecylselenioeddiksyre (TSA), dvs.  $X_{i=3}$  er svovel eller selen, er for tiden foretrukne forbindelser.

Videre vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av en forbindelse av formel I for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av hypertensjon.

Et ytterligere aspekt ved foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en forbindelse av formel I for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av fettlever.

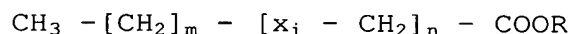
Et ytterligere foretrukket aspekt ifølge foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en forbindelse av formel I for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av det multi-metabolske syndrom benevnt "metabolsk syndrom" som *inter alia* er kjennetegnet av hyperinsulinemia, insulinresistens, obesitet, glukoseintoleranse, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia og/eller hypertensjon.

Vi har også syntetisert og karakterisert nye fettsyreanaloger, og i samsvar med foreliggende oppfinnelse er det således tilveiebrakt nye forbindelser med formel (I):



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- 5 - hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
- hvor X representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>.

10 Et ytterligere aspekt av foreliggende oppfinnelse vedrører en framgangsmåte for behandling og/eller hindring av et obesitet eller overvektig forhold, idet framgangsmåten omfatter trinnet å administrere til et dyr i behov derav en effektiv mengde av fettsyre-analoger med den generelle formel (I):



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- 20 - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
- hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
- 25 - med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>, eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

I samsvar med framgangsmåten angitt ovenfor er de foretrukne utførelser som følger:

- at nevnte dyr er et menneske;
- 30 - at nevnte dyr er et landbruksdyr, så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine eller porcine dyr;
- nevnte dyr er et husdyr eller kjæledyr, så som hund eller katt;
- nevnte dyr er en fisk eller et skalldyr, så som laks,
- 35 torsk, Tilapia, muslinger, østers, hummer eller krabber.

Behandlingen involverer administrering til en pasient i behov av slik behandling en terapeutisk effektiv konsentrasjon som opprettholdes i hovedsak kontinuerlig i blodet i dyret i løpet av perioden for dets administrering.

5 Videre vedrører oppfinnelsen et farmasøytisk materiale for å hindre og/eller behandle obesitet, hypertensjon eller fettlever. Fortrinnsvis omfatter det farmasøytiske materiale i samblanding med fettsyre-analogene en farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

10 Foreliggende oppfinnelse vedrører også et ernæringsmateriale omfattende en mengde fettsyre-analoger med den generelle formel (I) som er effektiv for å redusere, eller å hindre en økning i, den totale kroppsvekt eller den totale kroppsfettmasse i et menneske eller ikke-humant dyr, og en  
15 framgangsmåte for å produsere vekttap eller en reduksjon i fettmassen i et menneske eller ikke-humant dyr i behov derav, omfattende administrering dertil av en effektiv mengde av et materiale omfattende fettsyre-analoger med den generelle formel (I).

20 Foretrukne utførelser vedrører en situasjon hvor dyret har utviklet en obes betingelse eller er lavenergi-adaptert.

En ytterligere utførelse av oppfinnelsen vedrører modifiseringen av fettfordelingen, konsentrasjon og innhold i  
25 dyr for å forbedre kvaliteten av kjøtt, visuelt, ernæringsmessig og kundeaksepterbarhet, eller produkter så som melk og egg.

Foretrukne utførelser omfatter landbruksdyr, så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine eller porcine dyr,  
30 eller fisk eller skalldyr, så som laks, torsk, Tilapia, muslinger, østers, hummer og krabber.

### Kort beskrivelse av figurene

Fig. 1 viser effekten av TTA på vektøkning for rotter gitt en diett med høyt fettinnhold.

5 Fig. 2 viser effekten av TTA på vektøkning for rotter gitt en diett med høyt sakkaroseinnhold.

Fig. 3 viser at behandling med TTA hindrer hyperinsulinemia induisert av diett med høyt fettinnhold.

10 Fig. 4 viser at behandling med TTA hindrer insulin-resistens induisert av diett med høyt fettinnhold.

Fig. 5 viser at behandling med TTA reduserer konsentrasjoner av insulin og glukose i blod i 5 uker gamle Zucker (fa/fa) -rotter.

15 Fig. 6 viser at behandling med TTA reduserer konsentrasjonen av blodinsulin og glukose i 4 måneder gamle Zucker (fa/fa) -rotter (fig. 5B).

Fig. 7 viser at behandling med TTA reduserer plasmainsulin-responsen til glukose.

20 Fig. 8 viser at TTA øker den mitokondrielle  $\beta$ -oksidasjon.

### Definisjoner anvendt i søknaden

#### Obesitet

25 Termen "obesitet" angir normalt en situasjon hvor et dyr har en kroppsmasse-indeks (BMI) som er over 25,9. I denne beskrivelse og de medfølgende krav har imidlertid termen "obesitet" én bredere betydning, dvs. den indikerer en situasjon hvor BMI er over en ønsket verdi (over normal og under BMI). Termen obesitet dekker også den medisinske  
30 definisjon "enkel obesitet" som er en situasjon som kommer av at kalori-inntaket overstiger energiforbruket.

#### Lavenergi-adaptert

35 Termen "lavenergi-adaptert" benevner en situasjon hvor et dyr har et lavt energiforbruk, dvs. mindre enn normalt.

### Dyr

I denne sammenheng angir termen "dyr" pattedyr så som mennesker og landbruksdyr (agrikulturelle), spesielt dyr av økonomisk viktighet så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine og porcine mammaler, spesielt de som produserer produkter egnet for menneskelig konsumpsjon, så som kjøtt, egg og melk, og lignende. Videre er termen tiltenkt å inkludere fisk og skalldyr, så som laks, torsk, Tilapia, muslinger og østers. Termen inkluderer også husdyr så som hunder og kat-  
10 ter.

### Behandling

I relasjon til obesitet angir termen "behandling" en reduksjon av alvorligheten av sykdommen, f.eks. ved å redusere den totale kroppsvekt eller ved å redusere fettmassen.  
15 sen.

### Hindring

I relasjon til obesitet benevner termen "hindring" å hindre obesitet fra å forekomme, dvs. en forbindelse ifølge foreliggende oppfinnelse administreres før utvikling av den obese situasjon. Dette betyr at forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse kan anvendes som et profylaktisk middel for å inhibere vektøkning, eller for å hindre en økning  
20 i kroppsfettmasse.  
25

### Administrering av forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse

Som et farmasøytisk medikament kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse administreres direkte til et dyr ved hjelp av enhver egnet teknikk, inkluderende parenteralt, intranasalt, oralt, eller ved absorpsjon gjennom huden. De kan administreres lokalt eller systemisk. Den spesifikke administrasjonsrute for hvert middel vil avhenge  
30 f.eks. av dyrets medisinske historie.  
35

Eksempler på parenteral administrasjon inkluderer subkutanøs, intramuskulær, intravenøs, intra-arteriell og intraperitoneal administrering.

Som et generelt forslag kan den totale farmasøytiske  
5 effektive mengde av hver av forbindelsene administrert  
parenteralt pr. dose fortrinnsvis være i område ca. 5  
mg/kg/dag til 1000 mg/kg/dag av pasientens kroppsvekt, selv  
om, som angitt ovenfor, dette vil underlegges en stor grad  
av terapeutisk vurdering. For TTA er det forventet at en  
10 dose på 100 til 500 mg/kg/dag er foretrukket, og for TSA er  
doseringen fortrinnsvis i området fra 10 til 100 mg/kg/dag.

Dersom forbindelsene gis kontinøst, administreres ty-  
pisk forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse med 1  
til 4 injeksjoner pr. dag eller ved kontinøse subkutenøse  
15 infusjoner, f.eks. ved anvendelse av en minipumpe. En in-  
travenøs pose-løsning kan også benyttes. Nøkkelfaktoren i  
selektering av en egnet dose er resultatet oppnådd, som  
målt ved nedgang i total kroppsvekt eller forholdet av fet  
til mager masse, eller ved andre kriterier for å måle kon-  
20 troll eller hindring av obesitet eller hindring av obesi-  
tets-relaterte situasjoner, slik det vil være innlysende  
for den praktiserende lege.

For parenteral administrasjon, i én utførelse, formu-  
leres forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse gene-  
25 relt ved å blande hver forbindelse, i den ønskede grad av  
renhet, i en enhetsdosering-injiserbar form (løsning,  
suspensjon eller emulsjon), med en farmasøytisk akseptabel  
bærer, dvs. en som er ikke-toksisk til mottakere av doser-  
ingene og konsentrasjoner benyttet, og som er kompatibel  
30 med andre ingredienser i formuleringen.

Generelt framstilles formuleringene ved å sette for-  
bindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse i forbindelse,  
uniformt og intimt, med væskebærere eller finfordelte faste  
bærere, eller begge deler. Deretter, om nødvendig, formes  
35 produktet til den ønskede formulering. Fortrinnsvis er bæ-  
reren en parenteral bærer, mer foretrukket en løsning som

er isotonisk med blodet for mottakeren. Eksempler på slike bærervehikler inkluderer vann, saltløsning, Ringers løsning og dekstroseløsning. Ikke-vandige vehikler så som fikserte oljer og etyloleat er også anvendelige heri, og likeledes  
5 liposomer.

Bærere kan hensiktsmessig inneholde mindre mengder tilsetningsstoffer så som substanser som forbedrer isotenisitet og kjemisk stabilitet. Slike materialer er ikke-toksiske for mottakeren ved de doseringer og konsentrasjoner som benyttes, og omfatter buffere så som fosfat, citrat, suksinat, eddiksyre og andre organiske syrer eller deres salter; antioksidanter så som askorbinsyre, immunoglobuliner; hydrofiliske polymerer så som polyvinylpyrrolidon; aminosyrer, så som glycin, glutaminsyre, asparaginsyre, eller arginin; monosakkarider, disakkarider, eller  
15 andre karbohydrater inkluderende cellulose eller dets derivater, glukose, mannose eller dekstriner; chelaterende midler så som EDTA, sukkeralkoholer så som mannitol eller sorbitol; mot-ioner så som natrium; og/eller ikke-ioniske surfaktanter så som polysorbater, poloksamerer eller PEG.  
20

For orale farmakologiske materialer kan det anvendes bærermateriale så som f.eks. vann, gelatin, gummier, laktose, stivelser, magnesium-stearat, talk, oljer, polyalkenglykol, vaselin og lignende. Slike farmasøytiske preparater  
25 kan være i enhetsdoseringsform, og kan ytterligere inneholde andre terapeutisk verdifulle substanser eller konvensjonelle farmasøytiske adjuvanter så som konserveringsmidler, stabiliserende midler, emulsifiserende midler, buffere og lignende. De farmasøytiske preparater kan være i  
30 konvensjonelle væskeformer så tabletter, kapsler, drageer, ampuller og lignende, i konvensjonelle doseringsformer, så som tørr-ampuller, og stikkpiller og lignende.

Behandling med forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan forekomme uten, eller sammen med, en diettrestriksjon så som for å begrense det daglige inntak eller  
35

kalori-inntak, slik det er ønskelig for den individuelle pasient.

I tillegg kan forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse dersom hensiktsmessig administreres i kombinasjon med andre behandlinger for å behandle eller hindre obesi-

tet. Den foreliggende oppfinnelse vil framgå tydeligere med henvisning til de medfølgende eksempler. Disse skal imidlertid ikke ansees som begrensende for oppfinnelsens ramme.

## Eksperimentell seksjon

### Metoder

#### Obese Zucker (fa/fa) -rotter

De obese Zucker (fa/fa) -rotter anvendt i dette forsøk ble avlet ved U 465 INSERM dyrefasilitet fra par opprinnelig gitt av Harriet G. Bird Laboratory (Stow, Ma, USA). Dersom ikke annet er oppgitt, ble dyrene holdt ved en konstant lys/mørke-syklus (lys fra 7 a.m. til 7 p.m.) ved  $21\pm 1^{\circ}\text{C}$ , og ble gitt fri tilgang til mat og vann. Tre rotter i hvert bur. Vektøkning ble monitorert daglig.

#### Wistar-rotter

Hannkjønn Wistar Charles River-rotter, som veide 250 til 358 g, ble innkjøpt fra AnLab Ltd. (Praha, Den tjekkiske republikk), og ble holdt i nettingbur ved en temperatur ( $22\pm 1^{\circ}\text{C}$ ) og lys-kontrollerte (lys fra 7 a.m. til 7 p.m.) rom. De ble gitt fri tilgang til fôr og vann. Tre rotter i hvert bur. Vektøkning og næringsinntak ble monitorert daglig.

#### Dietter (gitt i vekt%) anvendt i fôringseksementene Standard chow-diett

Rottene ble gitt en standard laboratorierotte-chow ST1 fra (Velaz, Praha, Den tsjekkiske republikk).



Diett med høyt innhold av sakkarose (HS)

50,3% sakkarose, 4,8% gelatin, 3,2% høy, 2,3% vitaminer og mineraler, 8,7% gjær, 8,7% tørrmelk, 12,3% kasein,  
 5 9% oksetalg, 1% solsikkeolje.

HS + TTA: Samme som HS + 0,3% TTA oppløst i oksetalg.

HS + fiskeolje (FO): Oksetalg og solsikkeolje erstattes av  
 10 10% Triomar. Triomar er fra Pronova Biocare, Norge, og inneholder 33,4% EPA, 3,1% DPA og 20,2% DHA.

Høyt fettinnhold (HF): 1,9% gelatin, 5,7% hvetekli, 7,7% vitaminer og mineraler, 25,4% maisstivelse, 25,7% kasein, 26,8% oksetalg og 7,1% solsikkeolje.

15 HF + TTA: Samme + 0,4% TTA oppløst i oksetalg.

HF + FO: 10% oksetalg erstattes av 10% Triomar.

Tester for intravenøs glukose-toleranse

Hannkjønn Zucker (fa/fa) -rotter (5 uker gamle) ble  
 20 anestetisert etter 5-timers faste, ved intraperitoneell injisering av natriumpentobarbital (50 mg/kg). Rottene ble injisert med glukose (0,55 g/kg i den safenøse vene, og blodprøver ble innsamlet fra hale-venet i hepariniserte rør ved tider 0, 5, 10, 15, 20 og 30 minutter etter glukose-  
 25 appliseringen. Prøvene ble holdt på is, sentrifugert, og plasma ble lagret ved -20°C inntil analyse.

Hyperinsulinemisk euglycemisk klamp

Etter 21 dager på deres respektive dietter (se ovenfor) ble rottene anestetisert ved injisering av xylazinhydroklorid (Rometar SPOFA, Praha, Den tjekkiske republikk; 10 mg/ml) og ketaminhydroklorid (Narkamon SPOFA, Praha, Den tjekkiske republikk; 75 mg/kg) og utstyrt med kronisk karotid-arterie og jugulære venekanyler som beskrevet av Koopmans et al. (S.J. Koopmans et al., Biochim Biophys Acta, 1115, 2130-2138, 1992). De kanulerte rotter fikk komme seg  
 35

igjen i løpet av to dager etter inngrepet før utførelse av klamp-forsøkene i samsvar med Kraegen et al. (E.W. Kraegen et al., Am. J. Physiol., 248, E353-E362, 1983). På den tredje dag etter inngrepet ble deretter ikke-begrensete

5 rotter gitt en kontinuerlig infusjon av porcint insulin (Actrapid, Novo Nordisk, Danmark) med en dose på 6,4 mU pr. kg pr. min. for å oppnå plasmainsulin-nivåer i det øvre fysiologiske område. De arterielle blodglukose-konsentrasjoner ble "klempet" ved det basale faste nivå, ved varia-

10 bel infusjon av en 30% vekt/volum glukoseløsning (Leciva, Praha, Den tsjekkiske republikk). Blodprøver for bestemmelse av plasmaglukose og insulin-konsentrasjoner ble opptatt hvert 5. minutt fra starten av glukose-infusjonen. Etter 90 minutter ble rottene frakoblet infusjonene og

15 umiddelbart dekapitert, blod ble innsamlet for separasjon av plasma, og lever og epididymalt adipost vev ble dissekert ut og veiet.

#### Måling av plasmaparametere

20 Glukose (GLU, Boehringer Mannheim, Tyskland), frie fettsyrer (NEFA, C ACS-ACOD kit; Wako Chemicals, Dalton, USA) og b-hydroksybutyrat (310-A kit; Sigman Diagnostics Inc.; S. Louis, USA) -konsentrasjoner ble målt ved anvendelse av enzymatiske metoder. Insulin-konsentrasjoner ble

25 bestemt med radioimmunoanalyse fra (CIS bio International, Gif sur Yvette, Frankrike) ved anvendelse av rotteinsulin som standard i Zucker-rottene. I Wistar Charles River-rottene ble plasmaglukose-konsentrasjoner målt ved hjelp av Beckman Glucose Analyzer (Fullerton, CA, USA). Plasmainsulin-nivået ble målt ved anvendelse av RIA-kit fra Linco

30 Research Inc. (St. Charles, MO, USA). Fosfolipider ble målt ved enzymatisk metode ifølge (bioMérieux, Marcy-l'Etoile, Frankrike), og triacylglyserol ifølge Technicon-metode nr. SA4-0324L90, USA, og kolesterol ifølge Technicon-metode nr.

35 SA4-0305L90, USA.

Fremstilling av post-nukleære og mitokondrielle fraksjoner, og målinger av enzymaktiviteter

Fersk isolerte leverer fra individuelle gamle Zucker-rotter ble homogenisert i iskald sakkarosebuffer (0,25 M sakkarose, 10 mM HEPES (pH 7,4) og 2 mM EDTA). Post-nukleære og mitokondrielle fraksjoner ble framstilt ved anvendelse av preparativ differensial-sentrifugering i samsvar med DeDuve et al. (C. De Duve et al., Biochem. J., 60, 604-617, 1955). Modifikasjoner, renhet og utbytte var som beskrevet tidligere (A. Garras et al., Biochim., Biophys. Acta, 1255, 154-160, 1995). Syreløselige produkter ble målt i post-nukleære og mitokondrielle, anrikede fraksjoner ved anvendelse av [1-<sup>14</sup>C]-palmitoyl-CoA og [1-<sup>14</sup>C]-palmitoyl-L-karnitin (Radiochemical Centre, Amersham, England) som substrat som tidligere beskrevet (N. Willumsen et al., J. Lipid Res., 34, 13-22, 1993). Karnitin-palmitoyl-transferase-I- og -II-aktiviteter ble målt i de post-nukleære og mitokondrielle fraksjoner i hovedsak som beskrevet av Bremer (J. Bremer, Biochim. Biophys. Acta, 665, 628-631, 1981), og 3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA-syntase ble målt i samsvar med Clinkenbeard et al. (K.D. Clinkenbeard et al., J. Biol. Chem., 250, 3108-3116, 1975) i de mitokondrielle fraksjoner.

25 RNA-analyser

RNA-ekstraksjon (P. Chomczynski et al., Anal. Biochem., 162, 156-159, 1987), Northern blott-analyser og slottblotting av RNA til nylonfiltre, og hybridisering til immobilisert RNA ble utført som tidligere beskrevet (H. Vaagenes et al., Biochem. Pharmacol., 56, 1571-1582, 1998). De følgende cDNA-fragmenter ble anvendt som prober: CPT-1 (V. Essser et al., J. Biol. Chem., 268, 5817-5822, 1993), CPT-II (K.F. Woeltje et al., J. Biol. Chem., 265, 10720-10725, 1990), 3-hydroksy-3-metylglutaryl-CoA-syntase (J. Ayté et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 87, 3874-3878, 1990), og hormonsensitiv lipase (C. Holm et al., Biochim.

Biophys. Acta, 1006, 193-197, 1989). De relative nivåer av RNA-ekspresjon ble estimert som mengder radioaktiv probe hybridisert til de respektive nivåer av 28S rRNA.

5 RESULTATER

Eksempel 1: Framstilling og karakterisering av forbindelsen

a) Syntese av de nye forbindelser

Fettsyrer med heteroatomet i forskjellige posisjoner ble syntetisert i samsvar med den generelle beskrivelse for  
10 3-substituerte analoger (se nedenfor) med følgende modifi-  
sering:

Alkyl-Hal ble erstattet av Alkanoisk-Hal, og HS-CHCOOR ble erstattet av alkyl-SH.

De følgende fettsyre-analoger har blitt framstilt og  
15 karakterisert:

Forbindelse	Reaktanter	Smeltepunkt (°C)
Dodekanyltiobutansyre	4-bromobutansyre + dodekanyltiol	54-55
Dekanyltioheksansyre	6-bromoheksansyre + dekanyltiol	50-51
Oktanyltiooktansyre	8-bromooktansyre + oktanyltiol	39-40

Rensing av produkter som beskrevet nedenfor. Renhet > 95%. Strukturen ble verifisert med massespektrometri.

5

b) Syntese av de 3-substituerte fettsyre-analoger

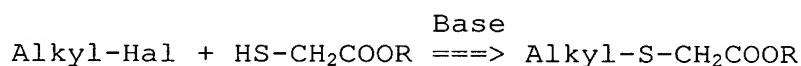
Forbindelsene anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse, hvor substituenten  $X_{i=3}$  er et svovelatom eller selenatom, kan framstilles i samsvar med den følgende generelle prosedyre:

10

X er et svovelatom:

Den tio-substituerte forbindelse anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan framstilles med den generelle prosedyre angitt nedenfor:

15



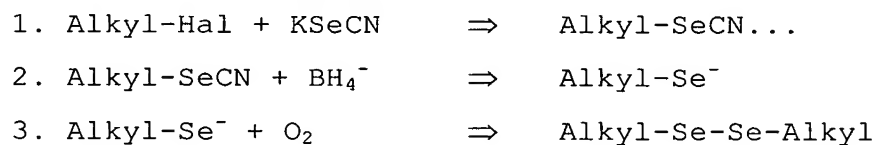
Svovel-forbindelsen, nemlig tetradecyltioeddiksyre (TTA),  $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{13}-\text{S-CH}_2-\text{COOH})$ , ble framstilt som vist i EP-345.038.

20

X er et selenatom

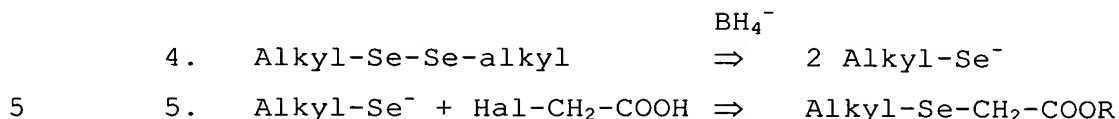
Den selen-substituerte forbindelse anvendt i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan framstilles med den følgende generelle prosedyre:

25



30

Denne forbindelse ble rensset ved forsiktig krystallisering fra etanol eller metanol.



Den finale forbindelse, f.eks. idet alkyl er tetradecyl,  $(\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_{13}\text{-Se-CH}_2\text{-COOH}$  (tetradecylselenioeddiksyre (TSA)) kan renses ved krystallisering fra dietyleter og heksan. Dette produkt kan fullt ut karakteriseres ved NMR, IR og molekylvektbestemmelse.

Framgangsmåtene for syntese og isolering av disse svovel- og selen-forbindelser, og forbindelsen hvor X i formel I er oksygen (O), svovel-I-oksidi (SO) og svoveldi-oksidi (SO<sub>2</sub>) er beskrevet i europeisk patent nr. 345.038, og internasjonal patentsøknad nr. WO 97/03663.

## Eksempel 2

### Toksisitetsstudium av TTA

Et 28-dagers toksisitetsstudium i hunder, i samsvar med GLP-retningslinjer, har blitt utført av Corning Hazleton (Europe), England. Oral administrering av TTA i doseringsnivåer opptil 500 mg/kg/dag ble generelt godt tolerert. Noen lipid-relaterte parametre ble senket i dyrene som ble gitt høye doseringer. Dette er i samsvar med den farmakologiske aktivitet av TTA.

Doseringsnivået på 500 mg/kg/dag ga også tap av kroppsvekt. Der var ingen bevis på toksisitet ved doseringsnivåer på 50 eller 500 mg/dag/kg.

Tester for mutagenisk aktivitet har blitt utført av Covance Laboratories Limited, England. Det ble konkludert at TTA og TSA ikke induserte mutasjoner i stammer av *Salmonella typhimurium* og *Escherichia coli*. Videre var TTA ikke mutagenisk når de ble testet i muselymfoma-celler og L5178Y.

Konsentrasjonen av forbindelsene testet i *S. typhimurium* og *E. coli* var 3-1000 mg/plate (TTA) og 2-5000 mg/plate (TSA). I muselymfoma-celler, L5178Y, var konsentrasjonen 2,5 til 50 mg/ml.

5       TSA og TTA ble funnet å ikke være mutagenisk i disse tester. TSA og TTA har også blitt testet for kromosomale avvik i eggstokkceller fra kinesisk hamster, og ingen avvik ble indusert ved de testete doseringer (12-140 mg/ml).

10       Forbindelsene ifølge foreliggende oppfinnelse er derfor i denne sammenheng potensielt anvendelige som farmasøytiske forbindelser.

### Eksempel 3

#### TTA induserer en lipidsenkende effekt i obese dyr

15       Hannkjønn obese Zucker fa/fa-rotter, som veide 100 g ved starten av eksperimentet, gikk parvis i metallgitterbur i et rom opprettholdt ved 12 timers lys/mørke-sykluser og en konstant temperatur på  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ . Dyrene ble akklimatisert i minst én uke under disse betingelser før eksperimentet startet.

20       TTA (tetradecyltioeddiksyre), framstilt i samsvar med framgangsmåten beskrevet tidligere, og palmitinsyre (kontroll) ble suspendert i 0,5% (vekt/volum) karboksymetylcellulose (CMC). Seks dyr ble anvendt i begge grupper. TTA  
25 (tetradecyltioeddiksyre) og palmitinsyre ble administrert ved en dosering på 300 mg/dag/kg kroppsvekt, med gastrisk intubasjon (gavage) én gang daglig i 10 dager. Rottene fikk deretter faste i 2 timer før terminering av eksperimentet. Blod og organer ble innsamlet. Lipidkonsentrasjoner i plas-  
30 ma ble bestemt ved anvendelse av en autoanalyser, som beskrevet i metodeseksjonen. Resultatene oppnådd er rapportert i tabell 1.

Tabell 1

Effekt av TTA på lipidnivåer i obese Zucker fa/fa-rotter

Nedsatt lipidnivå i plasma (% av kontroll)			
	Triglyserider	Kolesterol	Fosfolipider
TTA	72	73	71

- 5            Resultatene demonstrerer klart at TTA reduserer nivåene av triglyserider, kolesterol og fosfolipid i plasma.

Eksempel 4TTA og TSA induserer en lipidsenkende effekt i normale dyr

- 10    (Wistar-rotter)

          Hannkjønn Wistar-rotter, som veier 180-200 g ved starten av eksperimentet, ble oppbevart individuelt i metallgitter-bur i et rom opprettholdt ved 12 timers lys/mørkesykluser og en konstant temperatur på  $20 \pm 3^\circ\text{C}$ . Dyrene ble  
 15    akklimatisert i én uke under disse betingelser før eksperimentstart.

          TTA, TSA og eikosapentanoisk syre (EPA) ble suspendert i 0,5% (vekt/volum) karboksymetylcellulose (CMC). Seks dyr ble anvendt i hvert forsøk, og en 0,5% CMC-løsning ble administrert til rottene som kontroll. Etter administrering  
 20    av testforbindelsen fikk rottene faste i 12 timer, og ble anestetisert med haloetan. EPA og fettsyrederivatene ble administrert ved gastrisk intubasjon (gavage) én gang daglig i 7 dager. Blodprøver ble innsamlet ved kardisk punktur, og lipidkonsentrasjoner i plasma ble bestemt som beskrevet i metodeseksjonen. Resultatene er gitt i tabell 2.  
 25



Tabell 2

Effekt av TTA, TSA og EPA - for plasmalipidnivåer i rotter

Forbindelse	Dosering mg/dag/kg kroppsvekt	Plasmalipider (% reduksjon av kontroll)	
		triglycerider	kolesterol
TSA	15	25	20
EPA	1500	20	18
TTA	150	45	30

- 5        Tabell 2 viser at TTA utviser en god lipidsenkende effekt i blod i rotter. Det framgår at en 100 ganger større dosering av EPA er nødvendig for å oppnå den samme nedgang i plasmalipid-konsentrasjonen som oppnådd for TSA. Videre er de substituerte fettsyreforbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse langt mer effektive enn ren EPA og fiskeolje med hensyn til å senke plasmalipider. De er derfor potensielt nyttige som medisinske forbindelser.

#### Eksempel 5

- 15    Effekt av TTA på dietter av fettinnhold føret til Wistar Charles River-rotter

20        Hannkjønn Wistar Charles River-rotter (280-360 g) ble føret med tre forskjellige dietter (se metodedel) i 3 uker *ad libitum*. Etterpå ble de drept ved dekapitering, og prøver av lever og epididymalt adipost vev ble dissekert ut og veiet.

25        Føring av Wistar-rottene med dietten med høyt fettinnhold øket dermed det epididymale og retroperitoneelle "pad"-vekt. TTA-behandling hindret økning i adipos vevsmasse, og denne effekt var uavhengig av næringskonsumpsjon, som var identisk (høyt fett: 15,1 ± 1,1 vs. høyt fett + TTA; 14,8 ± 1,3 g/rotte/dag.

Tabell 3

Effekt av høyfett-dietter med og uten TTA-supplement i tre uker på økning i kroppsvekt, levervekt og vekt av adipost vev i dietter med høyt fettinnhold føret til Wistar Charles River-rotter

Parametere	Standard chow-diett	Høyfett-diett - TTA	Høyfett-diett + TTA
Epididymalt adipost vev (g)	3,0 ± 0,1	5,3 ± 0,3	3,1 ± 0,2
Epididymalt adipost vev/ kroppsvekt (%)	0,8 ± 0,03	1,3 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Retroperitonealt adipost vev (g)	2,2 ± 0,2	5,5 ± 0,3	2,7 ± 0,2
Retroperitonealt adipost vev/ kroppsvekt (%)	0,6 ± 0,1	1,4 ± 0,1	0,8 ± 0,05

Data oppgis som middelerverdi ± SEM

#### Eksempel 6

#### 10 TTA reduserer den totale kroppsvekt i normale rotter

To grupper av 6 hannkjønn Wistar-rotter ble vilkårlig selektert, og undersøkt for vektutvikling over en periode på 12 uker. Kroppsvekten av hver Wistar-rotte ble målt ved starten av eksperimentet. Alle dyr i begge grupper mottok individuelt den samme mengde mat (næring) under eksperimentperioden på 12 uker. Alle dyrene i én av gruppene ble oralt administrert medikamentet omfattende TTA. Den andre gruppe var kontrollgruppen (CMC). Etter 12-ukers perioden ble kroppsvekten av rottene igjen målt.

20 Resultatene gitt i tabell 4 viser at oral administrasjon av TTA fører til signifikant vekttap.

Tabell 4

Effekt av TTA på kroppsvekt av hannkjønn Wistar-rotter  
etter 12 ukers behandling

	Kroppsvektøkning
Kontroll (rotter ikke behandlet med TTA)	293 ± 27
TTA	234 ± 20

5

Eksempel 7

TTA-effekt på dietter av høyt fettinnhold føret til Wistar  
Charles River-rotter

Fig. 1 viser de kummulerte verdier for vektøkning (g)/  
10 totalt før spist (g) over 3 uker. Verdiene ble beregnet ved  
å ta den daglige gjennomsnittlige vektøkning og dele den  
med den gjennomsnittlige mengde mat spist den dag. Se meto-  
deseksjon for forkortelser og spesifikasjon over diettene.

Sammensetningen av diettene er gitt i metodeseksjonen.

15

Eksempel 8

TTA-effekt av dietter med høyt sakkaroseinnhold føret til  
Wistar Charles River-rotter

Fig. 2 viser de akkumulerte verdier for vektøkning  
20 (g)/total mat spist (g) over 3 uker. Verdiene ble beregnet  
ved å ta den daglige gjennomsnittlige vektøkning og dele  
den med den gjennomsnittlige mengde mat spist den dag. Se  
metodeseksjon for forkortelser og spesifikasjon over diet-  
tene.

25 Sammensetningene av diettene er gitt i metodeseksjo-  
nen.

Eksempel 9Effekt av TTA på kroppsvektøkning, vekt av lever og adipost vev i obese dyr

TTA ble også testet for dets effekt på lever og vekt  
 5 av adipost vev. Resultatene er angitt i tabell 5.

Fem uker gamle hannkjønn obese Zucker (fa/fa) -rotter  
 fôret med TTA, 300/kg/dag suspendert i 0,5% CMC. Kontroll-  
 dyr mottok kun CMC. Etter 11 dagers behandling ble rottene  
 drept ved cervikal dislokasjon, og snitt av lever og epidid-  
 10 ymalt adipost vev ble dissekert ut og veiet. Data er gjen-  
 nomsnittsverdier  $\pm$  SD for 6 dyr i kontroll - og 6 dyr i den  
 eksperimentelle gruppe.

Tabell 5

15 Effekt av TTA på kroppsvektøkning, vekt av lever og adipost  
 vev i unge obese Zucker (fa/fa) -rotter

Parametere	Kontroll	Behandlet
Levervekt (g)	7,79 $\pm$ 0,26	10,6 $\pm$ 0,70
Epididymalt adipost vev/ kroppsvekt (%)	0,98 $\pm$ 0,02	0,78 $\pm$ 0,02
Kroppsvektøkning (g/dag)	5,91 $\pm$ 0,37	6,23 $\pm$ 0,28

Eksempel 10TTA induserer en vektreduksjon i hunder

20 Tre hannkjønn-hunder (4-6 måneder gamle) ble oppbevart  
 enkeltvis under forsøket. Hvert dyr ble tilbudt 400 g SQC-  
 diett A hver morgen etter dosering, og enhver restdiett  
 ble fjernet om ettermiddagen. Medikamentet ble administrert  
 oralt i kapsler én gang daglig i 28 dager.

25

Tabell 6

Gjennomsnittlig kroppsvekt i hannkjønn hunder behandlet med  
500 mg/kg/dag TTA i 4 uker

Uke	0	1	2	3	4
Kropps- vekt (kg)	9,22±1,77	8,95±1,61	8,75±1,58	8,58±1,66	8,50±1,74

#### 5 Eksempel 11

TTA-behandling hindrer at HF-diett induserer  
hyperinsulinemia i normale rotter

Rotter som veier 280-360 g ble delt i 3 grupper (n=6) og føret med tre forskjellige dietter: standard rottechow, diett med høyt fettinnhold (HF) og HF-supplementert med TTA. Etter 21 dager på deres respektive dietter ble blod innsamlet etter en faste over natten fra halevenen. Data er vist som gjennomsnitt ± SEM. Resultatene ble analysert med ANOVA, og forskjellige bokstaver angir statistisk signifi-  
15 kans ( $p < 0,05$ ).

Fig. 3 viser at TTA-behandlingen hindrer høyfettinnhold-diett-indusert hyperinsulinemia i Wistar Charles River-rotter.

#### 20 Eksempel 12

TTA-behandling hindrer HF-diett-indusert insulinresistens i normale rotter

Rotter som veier  $330 \pm 20$  g ble del i 3 grupper (n=9) og føret med tre forskjellige dietter: standard rottechow, med  
25 høyfett-diett (HF) og TTA-tilsatt HF. Etter 21 dager på deres respektive dietter ble en 90 min. euglycemisk hyperinsulenemisk klamp utført i ikke-begrensete konsiøse dyr som beskrevet under Materialer og metoder. Glukose-  
infusjonshastighet (GIR) ble bestemt fra perioden hvor  
30 klampen hvor glycemia ble stabilisert, dvs. mellom 45 og 90 minutter etter begynnelse av klamp. Dataene er presentert som gjennomsnitt ± SEM.

En euglycemisk hyperinsulemisk klamp-protokoll ble satt opp for å teste om diett-TTA-inntak vil forbedre den nedsatte innsulinvirkning på grunn av føring med høyt fett i rotten. Den 90 min. euglycemiske hyperinsulinemiske klamp

5 resulterte i platånivåer av plasmaglukose og plasmainsulin som ikke var forskjellige i de tre undersøkte grupper. Der var en signifikant reduksjon i eksogen glukose-infusjonshastighet (GIR) som var nødvendig for å opprettholde euglycemia i HF-gruppen (fig. 4) sammenlignet med Wistar-rotter

10 føret med standard-diett. Interessant så viste det seg at TTA-tilsetning til HP-dietten hindret utvikling av insulinresistens i disse rotter som vist med en fullstendig normal GIR. Dette indikerer en nyttig effekt av TTA på insulinvirkning *in vivo*.

15 Fig. 4 viser at TTA-behandling hindrer insulinresistens induisert av diett med høyt fettinnhold i Wistar Charles River-rotter.

### Eksempel 13

20 Effekten av TTA på plasmanivåer av insulin og glukose i obese dyr

#### 5 uker gamle Zucker (fa/fa) -rotter

Som vist i fig. 5, reduserte TTA-behandlingen blodinsulin-konsentrasjonen med nesten 40%, mens blodkonsentrasjonen av glukose ble redusert med ca. 15%.

25

Rottene ble administrert TTA ved en dosering på 300 mg/kg/dag løst i 0,5% CMC (n=6) ved oral gavage. Etter 11 dagers behandling ble rottene drept ved cervikal dislokering. Blod ble innsamlet, og nivåene av insulin og glukose

30 målt som angitt i metodeseksjonen. Data gis som gjennomsnitt  $\pm$  S.D.

I samsvar med L.M. Zucker et al. (J.D. Sparks et al., Metabolism, 47, 1315-1324, 1998) har disse unge dyr ikke utviklet hyperglycemia.

35

#### 4 måneder gamle obese Zucker (fa/fa) -rotter

Fig. 6 viser effekten av TTA på nivåene av blodinsulin og glukose i 4 måneder gamle Zucker (fa/fa) -rotter, dvs. rotter som har utviklet hyperglycemia (J.D. Sparks et al., Metabolism, 47, 1315-1324, 1998).

- 5        Rottene ble gitt en standard chowdiett, enten med (n=5) eller uten (n=6) 0,15% TTA. Etter 21 dagers behandling ble blod innsamlet, og nivåene av insulin og glukose målt. Data gis som gjennomsnitt  $\pm$  S.D.

10    Eksempel 15

TTA-behandling reduserer plasmainsulin-responsen til glukose

- 15        For å undersøke om TTA-behandling resulterte i en forbedret insulinvirkning på glukoseutnyttelse ble en intravenøs glukose-toleransetest (IVGTT). I 5 uker gamle Zucker (fa/fa) -rotter resulterte TTA-behandling i en signifikant lavere plasmainsulin-respons til glukose (fig. 7A). IVGTT-glukosekurvene var normale og sammenlignbare mellom TTA-behandlede rotter og kontrollrotter (fig. 7B).

Eksempel 16Effekten av TTA på mitokondriell  $\beta$ -oksidasjon

Obese Zucker (fa/fa) -rotter ble gitt en standard chow enten med (n=6) eller uten (n=5) 0,15% TTA. Etter 21 dagers  
 5 behandling ble rottene drept med cervikal dislokasjon, og leverne ble fjernet. Mitokondrielle fraksjoner ble isolert fra individuelle lever. Fettsyre-oksidasjonshastigheter ble målt ved anvendelse av [1- $^{14}$ C]-palmitoyl-CoA eller [1- $^{14}$ C]-palmitoyl-L-karnitin som substrater (A) CPT-I (B) og  
 10 CPT-II (C) ble målt i de mitokondrielle fraksjoner. RNA-rensing og hybridiseringsforsøk ble utført. De relative mRNA-nivåer ble bestemt med densitometrisk skanning av autoradiogrammene, og de forskjellige mRNA-nivåer ble normalisert til den respektive 28S rRNA, og gjennomsnittene for  
 15 kontrollene ble satt til 1. Dannelse av syreløselige produkter i kontroll obese dyr var  $1,3 \pm 0,7$  og  $5,3 \pm 2,2$  nmol/g lever/min. ved anvendelse av palmitoyl-CoA og palmitoyl-L-karnitin som substrater, respektivt. CPT-I-aktivitet i kontrollrotter var  $22 \pm 4,9$  nmol/g lever/min., og CPT-II-aktivi-  
 20 teten i kontrollrotter var  $270 \pm 115$  nmol/g lever/min. Verdiene uttrykkes som gjennomsnitt  $\pm$  S.D.

TTA-administreringen økte plasmakonsentrasjonene av ketonlegemer, som resulterte i en markert nedgang i FFA/ketonlegeme-forholdet (tabell 7). Disse data indikerer at  
 25 TTA-behandling av 4 måneder gamle obese Zucker (fa/fa) -rotter økte hepatisk mitokondriell  $\beta$ -oksidasjon og ketogenese. Faktisk økte TTA-behandling av obese Zucker (fa/fa) -rotter fettsyreoksidasjon i lever mer enn 7 ganger det som ble målt med plamitoyl-CoA og palmitoyl-L-karnitin som sub-  
 30 strater (fig. 8A). Denne induksjon av  $\beta$ -oksidasjon ble ledsaget av en økning av aktivitet og mRNA-nivåer av både CPT-I (fig. 8B) og CPT-II (fig. 8C). I tillegg ble aktivitetene av de hastighetsbegrensende enzymer i ketogenesen øket (tabell 7).



Tabell 7

Påvirkning av TTA på frie fettsyrer i konsentrasjonen av plasma (FFA) og ketonlegemer (4-hydroksybutyrat) i gamle obese Zucker (fa/fa) -rotter

	FFA (mEq/L)	4-OH- butyrat (mmol/L)	FFA/keton- forhold	HMG-CoA- syntaseaktivitet (nmol/min./mg protein)
Kontroll	0,76±0,13	1,97±0,33	0,40±0,10	13±4
TTA	0,53±0,21	3,44±1,37	0,17±0,09	27±6

5

Data gis som gjennomsnitt  $\pm$  S.D. av seks dyr i både kontroll- og forsøksgruppen. Frie fettsyrer (FFA) og ketonlegemer (4-hydroksybutyrat) ble målt i plasma og 3-hydroksy-3-metylglutaryl (HMG) - CoA-synteseaktiviteter ble målt i mitokondrielle fraksjoner framstilt fra lever fra 21 uker gamle hannkjønn obese Zucker (fa/fa) -rotter gitt enten en standard-diett (kontroll) eller en standard-diett anriket med 0,15% TTA i 15 dager.

#### 15 Eksempel 17

##### Effekten av TTA på hepatiske nivåer av triacylglyserol

Den signifikante økte mitokondrielle fettsyreoksidasjon forårsaket av TTA vil redusere tilgjengeligheten av fettsyrer for esterifisering. Syntesen av triacylglyserol og kolesterol reduseres dermed, og sekresjon av VLDL fra lever reduseres. Dette er reflektert i et nedsatt nivå av triacylglyserol i lever, redusert plasmatriacylglyserol og redusert adipos vevsmasse. Basal og total lypolyse er ikke forandret (data ikke vist), og forholdet mellom frie fettsyrer i plasma og ketonlegemer er redusert (data ikke vist). Dette indikerer en økt fluks av fettsyrer fra de perifere vev til lever for oksidasjon.

Selv et økt hepatisk nivå av triacylglyserol kan lindres av TTA. Fôring av rotter med en inhibitor av fettsyreoksidasjon vil øke nivået av hepatisk

30

triacylglyserol, noe som resulterer i fettlever.  
 Tetradecyl-4-tia-propionisk syre (TTP) er en fettsyreanalog  
 med et svovelatomb i 4-posisjon. Denne analog inhiberer  $\beta$ -  
 oksidasjon av fettsyrer på grunn av dannelse av en  
 5 mitokondriell inhibitor. Fôring av rotter med denne analog  
 resulterer i dannelse av fettlever. Dersom rottene  
 imidlertid føres med en kombinasjon av TTA og TTP, unngås  
 dannelse av fettsyrer (tabell 8). Dette tilveiebringer  
 bevis på at TTA kan anvendes for behandling av betingelser  
 10 med et øket hepatisk nivå av triacylglyserol.

Hannkjønn Wistar-rotter hadde fri aksess til vann og  
 rotte vedlikeholds chow. De ble føret med palmitinsyre  
 eller fettsyre-analoger suspendert i 0,5% CMC i 6 dager. I  
 noen eksperimenter ble TTA eller TTP føret i 3 dager før  
 15 føring med begge i 6 dager. Ved slutten av eksperimentet  
 ble rottene fastet natten over, drept, og leveren ble  
 fjernet og homogenisert. Triacylglyserol ble målt i  
 homogenatet.

20 Tabell 8

Hepatiske nivåer av triacylglyserol i rotter behandlet med  
 palmitinsyre og fettsyre-analoger i 6 dager  
 (TTA: 150 mg/kg/dag - TTP: 300 mg/kg/dag)

3 dagers forfôring				TTA	TTP
6 dager	Palm.	TTA	TTP	TTA + TTP	TTP + TTA
TG ( $\mu$ mol/g)	10,9 $\pm$ 3,3	7,7 $\pm$ 2,9	95,4 $\pm$ 14,7	15,1 $\pm$ 1,7	33,1 $\pm$ 7,6

Eksempel 18

Fettsyre-analoger har blitt syntetisert hvor svovel-  
 atomet flyttes til posisjoner lenger vekk fra karboksyl-  
 gruppen i fettsyren. Når svovelatomet er plassert i posi-  
 sjoner på karbonkjeden med odde numre (5, 7, 9 etc.), vil  
 disse analoger bli delvis  $\beta$ -oksidert.  $\beta$ -oksidasjonen fjerner  
 to C-atomer om gangen fra karboksylenden av fettsyren,  
 og slike analoger kan dermed bli  $\beta$ -oksidert inntil svovel-  
 atomet er i 3-posisjonen. Det er således antatt at slike  
 analoger kan ha biologiske effekter tilsvarende TTA. Eks-  
 perimenter har vist at fettsyre-analoger som har et svovel-  
 atom i en oddenummer-posisjon på karbonkjeden felles, alle  
 vil øke den mitokondrielle  $\beta$ -oksidasjon (tabell 9).

Den mitokondrielle  $\beta$ -oksidasjon er målt som i eksempel  
 16 med anvendelse av  $[1-^{14}\text{C}]$ -palmitoyl-L-karnitin som sub-  
 strater.

Tabell 9

Effekt av forskjellige fettsyre-analoger på mitokondriell  
 $\beta$ -oksidasjon i rottelever

Posisjon av S-atom	3	5	7	Kontroll: Palmitinsyre
Aktivitet (nmol/min./mg protein)	0,81±0,16	0,61±0,06	0,58±0,09	0,47±0,06

Eksempel 19

Hannkjønn obese Zucker (fa/fa) -rotter, som veide 100  
 g ved starten av eksperimentet, ble oppbevart i par i me-  
 tallgitter-bur i et rom holdt ved 12 timers lys/mørke-syk-  
 luser og en konstant temperatur på  $20\pm 3^\circ\text{C}$ . Dyrene ble ak-  
 klimatisert i minst én uke under disse betingelser før  
 start av eksperimentet.

TTA og palmitinsyre (kontroll) ble suspendert i 0,5%  
 (vekt/volum) karboksymetylcellulose (CMC) og administrert  
 ved en dosering på 300 mg/dag/kg kroppsvekt, ved gastrisk

intubering (gavage) én gang daglig i 10 dager. Rottene ble fastet i 2 timer før terminering av eksperimentet. Blod og organer ble innsamlet. Totale lipider ble ekstrahert fra lever og plasma. Lipidene ble evaporert, forsåpet og estersifisert før separering ved anvendelse av Carlo Erba 2900 gasskromatograf.

Tabell 10

Effekt av forbindelse I (tetradecyltioeddiksyre) på  
fettsyresammensetning i obese Zucker (fa/fa) -rotter

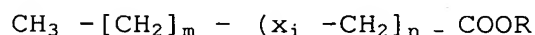
Fettsyre-sammensetning i lever (% av total)		
	Oleisk syre	Monoumettet tetradecyltioeddiksyre
Kontroll	9,9±1,4	0,0
Forbindelse I	14,9±1,0	1,1±0,2
Fettsyre-sammensetning i plasma (% av total)		
	Oleisk syre	Monoumettet tetradecyltioeddiksyre
Kontroll	18,3±0,9	0,0
Forbindelse I	22,1±0,5	0,2±0,1

Tabell 10 viser at oral administrering av TTA øker nivået av oleinsyre i både lever og plasma. Videre akkumuleres et delta-9-desaturert produkt av TTA i både plasma og lever.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av fettsyre-analoger av den generelle formel (I):

5



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- 10 - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- hvor  $\text{X}_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,
- 15 - med den forutsetning at minst én av  $\text{X}_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ , eller et salt, prodrug eller kompleks derav, for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av obesitet.

20 2. Anvendelse i samsvar med krav 1, hvor  $m \geq 13$ .

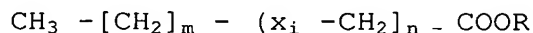
3. Anvendelse i samsvar med krav 1, hvor  $\text{X}_{i=3}$  er valgt fra gruppen som består av O, S, SO,  $\text{SO}_2$  og Se, og hvor  $\text{X}_{i=5-25}$  er  $\text{CH}_2$ .

25

4. Anvendelse i samsvar med krav 3, hvor  $\text{X}_{i=3}$  er svovel.

5. Anvendelse i samsvar med krav 3, hvor  $\text{X}_{i=3}$  er selen.

30 6. Anvendelse av fettsyre-analog av den generelle formel (I):



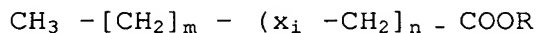
- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- 35 - hvor m er et heltall fra 0 til 23, og

- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
  - hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
  - 5 - hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
  - med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>, eller et salt, prodrug eller kompleks derav, for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av hypertensjon.
- 10
7. Anvendelse i samsvar med krav 6, hvor  $m \geq 13$ .
8. Anvendelse i samsvar med krav 6, hvor  $X_{i=3}$  er valgt fra gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub> og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er
- 15 CH<sub>2</sub>.
9. Anvendelse i samsvar med krav 8, hvor  $X_{x=3}$  er svovel.
10. Anvendelse i samsvar med krav 8, hvor  $X_{i=3}$  er selen.
- 20
11. Anvendelse av fettsyre-analoger med den generelle formel (I):
- $$\text{CH}_3 - [\text{CH}_2]_m - (\text{x}_i - \text{CH}_2)_n - \text{COOR}$$
- 25 - hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
  - hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
  - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
  - hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen
  - 30 som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
  - hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
  - med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>, eller et salt, prodrug eller kompleks derav, for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller
  - 35 hindring av fettlever.

12. Anvendelse i samsvar med krav 11, hvor  $m \geq 13$ .
13. Anvendelse i samsvar med krav 11, hvor  $X_{i=3}$  er valgt fra gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub> og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er CH<sub>2</sub>.
14. Anvendelse i samsvar med krav 13, hvor  $X_{i=3}$  er svovel.
15. Anvendelse i samsvar med krav 13, hvor  $X_{i=3}$  er selen.
16. Anvendelse av fettsyre-analoger med den generelle formel (I):
- $$\text{CH}_3 - [\text{CH}_2]_m - (\text{X}_i - \text{CH}_2)_n - \text{COOR}$$
- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
  - hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
  - hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
  - hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
  - hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
  - med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>, eller et salt, prodrug eller kompleks derav, for framstilling av et farmasøytisk materiale for behandling og/eller hindring av det multi-metabolske syndrom benevnt "metabolsk syndrom" som *inter alia* er karakterisert av hyperinsulinemia, insulinresistens, obesitet, glukose-intoleranse, type 2 diabetes mellitus, dyslipedemia og/eller hypertensjon.
17. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor  $m \geq 13$ .
18. Anvendelse i samsvar med krav 16, hvor  $X_{i=3}$  er valgt fra gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub> og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er CH<sub>2</sub>.
19. Anvendelse i samsvar med krav 18, hvor  $X_{i=3}$  er svovel.

20. Anvendelse i samsvar med krav 18, hvor  $X_{i=3}$  er selen.

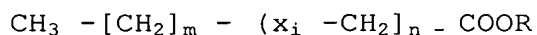
21. Ny fettsyre-analog, k a r a k t e r i s e r t  
5 v e d at den har den generelle formel (I):



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- 10 - hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- 15 - hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ ,
- gitt at dersom formelen inneholder kun én  $X_i$  som ikke er  $\text{CH}_2$ , så er  $X_{i-3}$  ikke O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se, eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

20

22. Framgangsmåte for behandling eller hindring av en obes eller overvektig situasjon, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at framgangsmåten omfatter trinnet å administrere til et dyr i behov derav en effektiv mengde av fettsyre-  
25 analogene med den generelle formel (I):



- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- 30 - hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- 35 - hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,



- med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ ,  
eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

23. Framgangsmåte i samsvar med krav 22,

5 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er et  
menneske.

24. Framgangsmåte i samsvar med krav 22,

10 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er et  
landbruksdyr, så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine  
eller porcine mammaler.

25. Framgangsmåte i samsvar med krav 22,

15 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er et  
husdyr eller kjæledyr, så som hund eller katt.

26. Framgangsmåte i samsvar med krav 22,

20 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er en  
fisk eller et skalldyr, så som laks, torsk, Tilapia, mus-  
linger, østers, hummer eller krabber.

27. Framgangsmåte i samsvar med krav 22,

k a r a k t e r i s e r t v e d at  $m \geq 13$ .

25 28. Framgangsmåte i samsvar med ett av kravene 22-27,

k a r a k t e r i s e r t v e d at  $X_{i=3}$  er valgt fra  
gruppen som består av O, S, SO,  $\text{SO}_2$  og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er  
 $\text{CH}_2$ .

1

30 29. Framgangsmåte i samsvar med krav 28,

k a r a k t e r i s e r t v e d at  $X_{i=3}$  er svovel.

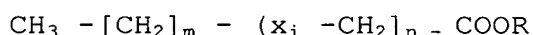
30. Framgangsmåte i samsvar med krav 28,

k a r a k t e r i s e r t v e d at  $X_{i=3}$  er selen.

31. Framgangsmåte i samsvar med ett av kravene 22-30,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at fettsyre-analogene  
administreres slik at den terapeutisk effektive  
konsentrasjon opprettholdes i hovedsak kontinuerlig i blo-  
5 det i dyret for varigheten av perioden for dets administre-  
ring.

32. Framgangsmåte i samsvar med ett av kravene 22-31,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at materialet av nevnte  
10 fettsyre-analogmateriale er i enhetsdoseringsformer.

33. Farmasøytisk materiale for å hindre og/eller behandle  
obesitet i dyr, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
det farmasøytiske materiale omfatter fettsyre-analoger med  
15 den generelle formel (I):



- hvor n er et helttall fra 1 til 12, og
- 20 - hvor m er et helttall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- hvor  $\text{X}_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- 25 - hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $\text{X}_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ ,
- gitt at dersom formelen inneholder kun én  $\text{X}_i$  som ikke er  $\text{CH}_2$ , så er  $\text{X}_{i-3}$  ikke O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se, eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

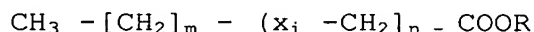
30

34. Farmasøytisk materiale i samsvar med krav 33,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at det farmasøytiske  
materiale omfatter i samblanding med fettsyre-analogene en  
farmasøytisk akseptabel bærer eller eksipient.

35

35. Farmasøytisk materiale i samsvar med krav 33,  
k a r a k t e r i s e r t v e d at  $m \geq 13$ .

5 36. Ernæringsmateriale, k a r a k t e r i s e r t  
v e d at det omfatter en mengde fettsyre-analoger av den  
generelle formel (I):



10

- hvor  $n$  er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor  $m$  er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor  $i$  er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og

15

- hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
- hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>,
- gitt at dersom formelen inneholder kun én  $X_i$  som ikke

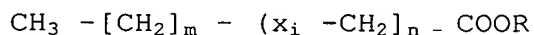
20

er CH<sub>2</sub>, så er  $X_{i-3}$  ikke O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se, eller et salt, prodrug eller kompleks derav, som effektivt reduserer eller hindrer en økning i den totale kroppsvekt eller den totale kroppsfettmasse i et menneske eller ikke-humant dyr.

25

37. Framgangsmåte for å produsere vekttap eller en reduksjon av fettmasse i et menneske eller ikke-humant dyr i behov derav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det administreres dertil en effektiv mengde av et materiale

30 omfattende fettsyre-analoger med den generelle formel (I):



- hvor  $n$  er et heltall fra 1 til 12, og
  - hvor  $m$  er et heltall fra 0 til 23, og
  - hvor  $i$  er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
  - hvor  $X_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO, SO<sub>2</sub>, Se og CH<sub>2</sub>, og
  - hvor R representerer hydrogen eller C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-alkyl,
  - med den forutsetning at minst én av  $X_i$  ikke er CH<sub>2</sub>,
- eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

38. Framgangsmåte i samsvar med krav 37,  
karakterisert ved at dyret har utviklet  
en obes tilstand.

15

39. Framgangsmåte i samsvar med ett av kravene 37 eller  
38, karakterisert ved at dyret er  
lavenergi-adaptert.

40. Framgangsmåte i samsvar med ett av kravene 37-39,  
karakterisert ved at  $m \geq 13$ .

41. Framgangsmåte i samsvar med krav 39,  
karakterisert ved at  $X_{i=3}$  er valgt fra  
gruppen som består av O, S, SO, SO<sub>2</sub> og Se, og hvor  $X_{i=5-25}$  er  
CH<sub>2</sub>.

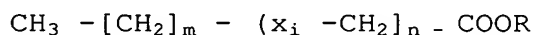
42. Framgangsmåte i samsvar med krav 41,  
karakterisert ved at  $X_{i=3}$  er svovel.

30

43. Framgangsmåte i samsvar med krav 41,  
karakterisert ved at  $X_{i=3}$  er selen.

44. Framgangsmåte i samsvar med krav 38 eller 39,  
karakterisert ved at nevnte dyr er et  
menneske.

45. Framgangsmåte for modifisering av fettfordeling og -innhold i dyr for å forbedre kvaliteten av kjøtt, eller produkter så som melk og egg, k a r a k t e r i s e r t v e d at framgangsmåten omfatter at det til dietten for dyrene tilsettes et fôrprodukt omfattende fettsyre-analoger med formelen (I):



10

- hvor n er et heltall fra 1 til 12, og
- hvor m er et heltall fra 0 til 23, og
- hvor i er et oddetall og indikerer posisjonen i forhold til COOR, og
- 15 - hvor  $\text{X}_i$  uavhengig av hverandre er valgt fra gruppen som omfatter O, S, SO,  $\text{SO}_2$ , Se og  $\text{CH}_2$ , og
- hvor R representerer hydrogen eller  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ -alkyl,
- med den forutsetning at minst én av  $\text{X}_i$  ikke er  $\text{CH}_2$ , eller et salt, prodrug eller kompleks derav.

20

46. Framgangsmåte i samsvar med krav 45, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er et landbruksdyr, så som hønsefugler, bovine, ovine, kaprine eller porcine mammaler.

25

47. Framgangsmåte i samsvar med krav 45, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte dyr er en fisk eller et skalldyr, så som laks, torsk, Tilapia, muslinger, østers, hummer eller krabber.

S a m m e n d r a g

Det beskrives nye fettsyre-analoger med den generelle  
formel I:  $\text{CH}_3\text{-(CH}_2\text{)}_m\text{-(X}_i\text{-CH}_2\text{)}_n\text{-COOR}$  som definert i beskrivel-  
sen, som kan anvendes for behandling og/eller hindring av  
obesitet, fettlever og hypertensjon. Videre vedrører opp-  
5 finnelsen et ernæringsmateriale omfattende slike fettsyre-  
analoger, og en framgangsmåte for å redusere total vekt,  
eller mengden adipost vev i et dyr. Oppfinnelsen vedrører  
også en framgangsmåte for å forbedre kvaliteten av produk-  
ter, så som kjøtt, melk og egg.

N.p. søknad nr. 2000 5461

NORWAY  
Case 3A

JOH/bh/ht

Søker: Thia Medica AS  
c/o siv.ing. Terje Moe  
Kalfarveien 57B  
5018 Bergen

Fullmektig: A/S Bergen Patentkontor  
C.Sundtsgt.36  
5004 Bergen

Oppfinner: Rolf Berge  
Tjørnhaugen 50  
5152 Bønes

Prioritet fra: 8. mai 1998, Norge, PCT/NO98/00143

05.01.01

Nye fettsyre-analoger for behandling av  
obesitet, hypertensjon og fettlever